

公開特許公報

昭54-17130 JP.

51 Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 52 日本分類 庁内整理番号 43 公開 昭和54年(1979)2月8日  
 A 61 K 31 44 ABN 30 G 133.31 6617-4C  
 ABR 30 H 321 6617-4C  
 ABS 30 H 321.3 6617-4C  
 ABU 30 H 321.31 6617-4C  
 ACX 30 H 321.5 6617-4C  
 30 H 352  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求  
 (全 8 頁)

54 循環器疾患治療剤

号 中外製薬株式会社総合研究  
 所内

21 特 願 昭52-80941  
 22 出 願 昭52(1977)7月8日  
 72 発 明 者 永野洋幸  
 東京都豊島区高田3丁目41番8  
 号 中外製薬株式会社総合研究  
 所内  
 同 松永功  
 東京都豊島区高田3丁目41番8

72 発 明 者 新藤実  
 東京都豊島区高田3丁目41番8  
 号 中外製薬株式会社総合研究  
 所内  
 71 出 願 人 中外製薬株式会社  
 東京都北区浮間5丁目5番1号  
 73 代 理 人 安藤憲章

明 細 書

1 発明の名称

循環器疾患治療剤

2 特許請求の範囲

- (1) N-ビリドキシリゲン-3-アミノエタノール硫酸エステルおよびその塩類を有効成分とすることを特徴とする循環器疾患治療剤。
- (2) 循環器の疾患が高血圧症である特許請求の範囲第1項記載の治療剤。
- (3) 循環器の疾患が虚血性心疾患である特許請求の範囲第1項記載の治療剤。
- (4) 循環器の疾患が末梢循環不全症である特許請求の範囲第1項記載の治療剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、有機化合物であるN-ビリドキシリゲン-3-アミノエタノール硫酸エステルおよびその塩類を有効成分とする循環器疾患治療剤に関するもので、特にヒトに対する降圧作用、虚血性心疾患治療作用および末梢血管拡張作用、例えば脳血管拡張作用、四肢血管拡張作用、腎血管拡張作用等と

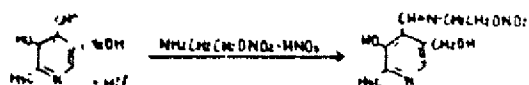
して用いられる。

現在、循環器疾患治療剤、特に開心症の発作予防ないし治療にあたって、バベリン、イソソルバイトジエトレート、イトラミントシレート、ニトログリセリン、ジルチアゼム、ベラパミール、ニフェジピン等が用いられている。特に従来より臨床的に最も適用されている抗開心症剤は、ニトログリセリンであり、舌下の型の開心症に用いられているが、その作用持続時間は短かく、消化管より吸収されないことから投与方法が制限される。さらに、このものは末梢血管への血管舒張作用による心拍出量減少あるいは心拍増加作用を有するため、症例によって逆に悪化する場合がある。また、冠内腔の増悪化、直立性低血圧、頭痛、皮膚紅腫などの副作用がよくみられる。

これに対して本発明は、非常に強力な降圧作用を有すると共に、より選択的な脳血管、冠血管および腎血管増進作用を初めとして望ましい薬理作用を有し、舌下および腸管からの吸収がよく、作用持続が長い。その上、低毒性であることから特

本症候爲血圧を伴った痛風様疾患の治療および予知薬として適感的な薬剤と考えられる。

本薬剤のN-ピリドヤシリジン-2-アミノエタノール誘導エステルおよびその塩の化合物は有機化合物で、例えば次の反応式で表わされる方法により製造される。



更に詳細に説明すると、2-アミノエタノール誘導エステルに酢酸、例えば酢酸水素ナトリウム、ピリジンまたは塩基性酢酸、例えば酢酸カリウム、トリエタールアミン（酢酸を使用しなくとも反応は進行する）を加え、さらに水または有機溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エタール、ピリジン、塩化ベンゼン、ベンゼン、ジクロロメタン、トルエン、トリエタールアミン等を加え希薄する。次いで攪拌下でセルロースまたは通孔セルロースのピリドヤシリジンあるいはその塩を加熱下または室温以下、好ましくは10～50℃で5～90分、好ましく

は10～30分にかけて少量ずつ加える。さらに攪拌を続け酢酸を分離した後、本剤をさらに溶媒で抽出し、溶媒を煮沸して乾燥した状態で下投する。得られた残渣を有機溶媒より再結晶すると白色針状晶の化合物を得る。

また、必要に応じ高圧により塩酸塩、シク酸塩、P-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩、無機酸塩とすることができる。

この痛風様疾患治療剤は、ヒトに対して錠口投与、経口投与（腸内内、皮下、筋肉内、血管）のような通常の投与方法によって投与することができる。製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の形態に製造することができる。すなわち、賦形剤、結合剤、崩壊剤、例えば乳糖、でんぷん、マンニトール、カオリン、結晶セルロース、タルク、炭酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の賦形剤と混じり投与、顆粒剤、散剤に、また顆粒、粉末をハードカプセルに充填し、あるいはオイルに溶解したものをソ

フトカプセルに充填することによりカプセル剤に、またアラビアゴム末、白糖等を水溶液に懸濁し粉を調整することによって懸濁剤に、またマンニトールと混合し注射剤に製造することができる。

錠剤またはカプセル剤等の各種剤中の含有量は、この痛風様疾患の治療および予知作用が現れ、しかも好ましくない副作用が現れないような投与量となる適切な量であることが必要である。一般的にこの痛風様疾患治療剤を錠剤的に投与する場合の1錠または1カプセル当りの量は1投与単位として1～5mg程度であることが使用であり、また、経口投与に投与する場合に1バイアル当りの量は1投与単位として0.1～1mg程度に調整することが使用である。

上記の単位投与量を用いて投与する実際の投与量は、患者の状態によって異なる。それ故に投与量は病者の患者の必要性に応じて変える必要があるというまでもない。そして1日当りの投与量が成人1人当り1～30mg程度の量で用いることができるが、好ましくは1～15mg程度が安全で

かつ所要の量を示すものであるといえることができる。

実施例（錠剤例）。

(A) 古下錠剤

本薬剤（塩酸塩）	1 mg
乳糖	23.7 mg
マンニトール	2.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	50 mg/1錠中

これらを加えてよく混合し、打錠機で直径5

mm、重量50mgに調整打錠し古下錠とした。

(B) 錠剤（内服錠）

本薬剤（塩酸塩）	2.5 mg
乳糖	5.2 mg
トウモロコシでんぷん	2.0 mg
結晶セルロース	2.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	10.0 mg/1錠中

これらを加えてよく混合し、打錠機で直径7

mm、重量10.0mgに調整打錠し錠剤とした。

## (c) 緩カプセル剤 (ハードカプセル)

本薬剤 (遊離型)	5 時
乳糖	191 時
ステアリン酸マグネシウム	4 時
	200 時/1カプセル中

これらを加えてよく混合し、充填機で3号カプセルに重量200時充填し、250時のカプセル剤とした。

## (d) 錠剤剤

本薬剤 (遊離型)	2.5 時
乳糖	717.5 時
トウモロコシでんぷん類	280 時
	1000 時/1錠中

これらを加えてよく混合し、錠合したのち錠機で直径1mmに造粒し錠剤剤とした。

## (e) 注射剤

本薬剤 (遊離型)	0.5 時
マシニール	50 時
	50.5 時/1バイアル中

これらを加えてよく混合し、容器に充填し、

高圧により膜を溶解し密封して注射剤とした。

これを使用時に1mlの生理食塩水を加え溶解して注射剤として用いる。

## 実験例 1

d4Y系遊離マウス(5週齢)を用いて静脈内投与時の急性毒性を調べた。その結果、遊離型および塩酸塩のLD<sub>50</sub>は遊離型とも500時/時以上1000時/時以下であった。

## 実験例 2

ベントラルピタール・ナトリウム30~40時/時静脈内投与により麻酔した雄雄成犬を用い、バード人工呼吸器による呼吸時血下で麻酔し、次に示すような方法に従って各値の測定を調べた。  
1) 冠血流 (CBP) —— 左冠動脈回旋枝ないし前下枝起始部部に電極流量計のプローブを装置した。

2) 頸動脈血流 (CaBP) —— 頸動脈に電極流量計のプローブを装置した。

3) 大動脈血流 (AOBP) —— 大動脈起始部部に電極流量計のプローブを装置した。

4) 左心室駆動力 (LVT) —— 左心室動脈に圧電計を装着した。

5) 全身血圧 (SBP) —— 右大動脈にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーに接続した。

6) 心拍数 (HR) —— 血圧脈波を trigger pulse としてカムジョタコメーターによった。

7) 心電図 (ECG) —— 左心室動脈の一点に同電極を挿入し、心尖部半導体導法によった。

以上 1)~7) の値を、一時的に調べる。左冠動脈または左大動脈に電極流量計のプローブを装置して冠動脈血流 (CaBP) ならびに大動脈血流 (AOBP) を同時に調べた。

また、本薬剤の粉末を生体食塩水または生理食塩水に溶解し、場合によっては0.5ml以内のエタノールに溶解して静脈内または動脈内投与するか、あるいは皮下投与を行なった。

また、対照薬剤としてプロスタグランジンE<sub>1</sub>、ニフェディピンおよびエトコナリセリンを同様な方法で投与し、本薬剤との作用比較を試みた。

実験結果を以下に示す。

## a) 全身血圧の変化

## 1) 静脈内投与

本薬剤0.5時/時以上の静脈内投与により全身血圧は下降した。5時/時以下の投与では1時間以内にもとのレベルに戻るか、あるいは戻る傾向を示したが、10時/時以上の投与では少なくとも1時間以上下降を続けた。その結果を図1図に示す。

## 2) 皮下投与

本薬剤10時/時以上の皮下投与により全身血圧は投与後1~2分で下降し始め、15時間以上有意に下降を続けた。その結果を図2図に示す。

## 3) 動脈内投与

本薬剤10時/時以上の動脈内投与により全身血圧は投与後1~5分で下降し始め、少なくとも1.5時間以上下降を続けた。その結果を図3図に示す。

以上の結果から、本薬剤は静脈内投与によって

胃から速やかに、かつ良好に吸収されて血中を示している。エトログリセリンは消化管から吸収されないで腸壁は舌下投与に吸収され、またエフェーディンは舌下投与では吸収されないで腸口部に吸収される。その点、本薬物は注射剤はもちろん口部（錠剤、カプセル剤、散粒剤）、舌下投与と広範囲に投与経路で用いられる。

また、 $0.5 \sim 5 \text{ mg/kg}$  の範囲の静脈内投与で、本薬物の全身血圧に対する作用をプロメタジン塩、エトログリセリンおよびエフェーディンと比較した。その結果を図6に示す。本薬物の降圧作用は、他の薬物に比して有意に大きく、かつ持続時間が長い。

#### 血圧の変化

##### 1) 冠血流量

本薬物  $0.5 \text{ mg/kg}$  の静脈内投与により冠動脈血流量は増加し、収縮期血流量は減少する。平均血流量からすると当初一過性に増加し、次いで若干減少し、再び増加するいわゆる二相性増加を示し、エトログリセリン系の血流量増加パターン

を示した。一方、舌下投与および腸管内投与の場合は、静脈内投与の場合と異なり収縮期血流量の減少は投与後短時間にみられるので、平均血流量は投与時間増加し続けた。その結果を図7に示す。

##### 2) 大動脈血流量

本薬物  $0.5 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与により大動脈血流量は投与時間の増加を示した。舌下投与および腸管内投与の場合には大動脈血流量は投与時間増加し続けた。その結果を図8に示す。

##### 3) 肺動脈血流量

本薬物  $1 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与により肺動脈血流量は一過性に増加したのみであった。舌下投与および腸管内投与の場合には肺動脈血流量は投与時間増加し続け、その増加の度合は腎動脈、冠動脈、大動脈血流量の増加の度合より大きかった。その結果を図9に示す。

##### 4) 腎血流量

本薬物  $0.5 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与により腎血流量は一過性に増加した。舌下投与および腸

管内投与の場合には腎血流量は投与時間増加し続けた。その結果を図10に示す。

##### 5) 大動脈血流量

本薬物  $1 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与により腎血流量は一過性に増加した。舌下投与および腸管内投与の場合には大動脈血流量は比較的長時間増加を示した。その増量の度合は、冠動脈、冠動脈、腎動脈血流量の増加の度合より小さかった。その結果を図11に示す。

#### 心拍数の変化

本薬物  $0.5 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与で心拍数は増加傾向を示したが、著明な血圧降下作用を示さず投与しても有意に増加しなかった。

舌下投与および腸管内投与の場合も心拍数は有意な増加を示さなかった。その結果を図12に示す。

#### 心臓血管力の変化

本薬物  $5 \text{ mg/kg}$  以上の静脈内投与により心臓血管力の増大がみられたが、本薬物  $5 \text{ mg/kg}$  までの舌下投与および腸管内投与では有意な変化はみ

とめられなかった。その結果を図13に示す。

#### 心臓心電図の変化

本薬物  $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$  以内の静脈内投与、 $50 \text{ mg/kg}$  以内の舌下投与および腸管内投与ではP-Q時間、Q-T時間、S-T時間に明らかな変化は認められなかった。

#### 実験例3

実験例2と同様にベントバルビタール・ナトリウム麻酔した無傷成犬を用い、麻酔し、左腎神経を遮断させ、成動ペラフィン内において成動電極を用い腎動脈神経連心性神経の活動電位を測定した。本薬物  $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$  の静脈内投与では腎動脈神経は有意な持続性興奮を示さなかった。

以上の結果から、本薬物は舌下および腸管から速やかに、かつ良好に吸収され、全身の血管系による末梢血流量の減少が生じるのであり、かつ強力な降圧作用を示す。また、降圧作用と共に、より過剰的に冠血流量、冠血流量および腎血流量を増加させる作用を示した。また、降圧または興奮性の筋力作用および中枢性作用を有せず、反射性

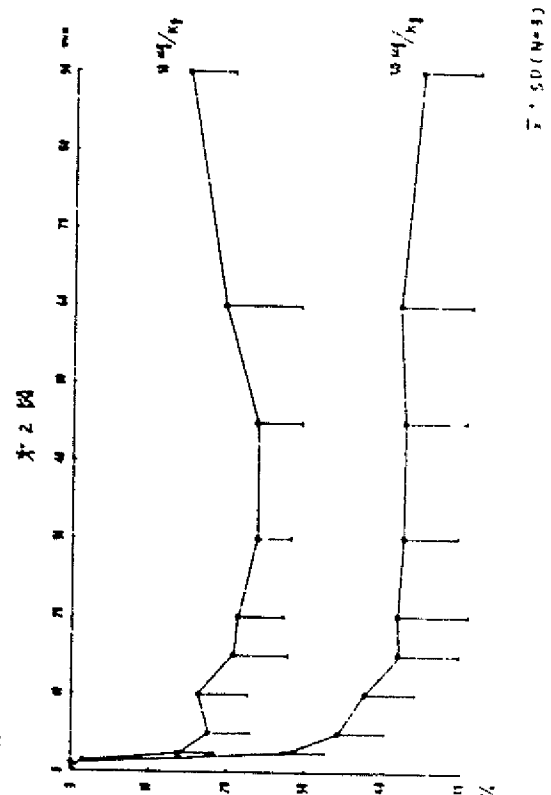
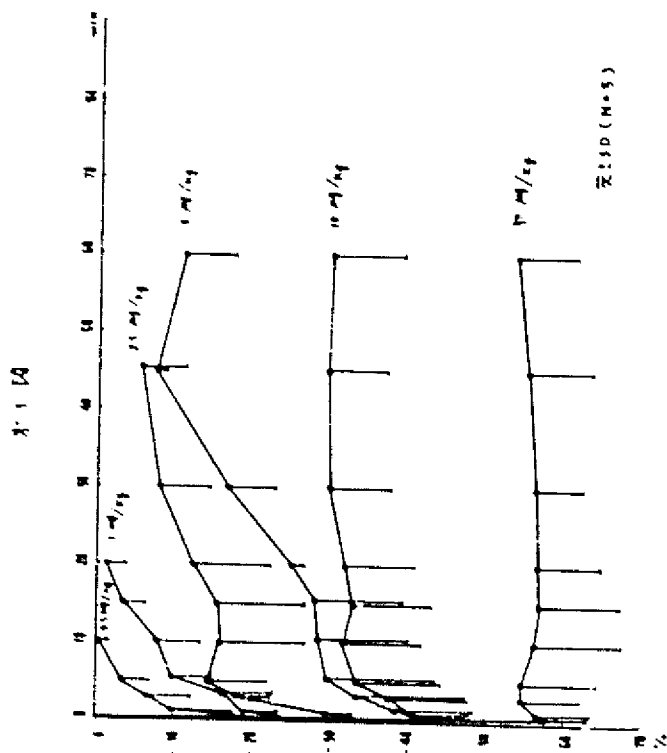
の交感神経興奮もみられなかった。しかも、本薬物は安定性がよく強毒性であることから特に不穏性高血圧症、一過性高血圧や狭心症を併発した高血圧症、うつ血性心不全、狭心症、一過性高血圧などに対して効果をもつ。

#### 4. 効果の顯現を説明

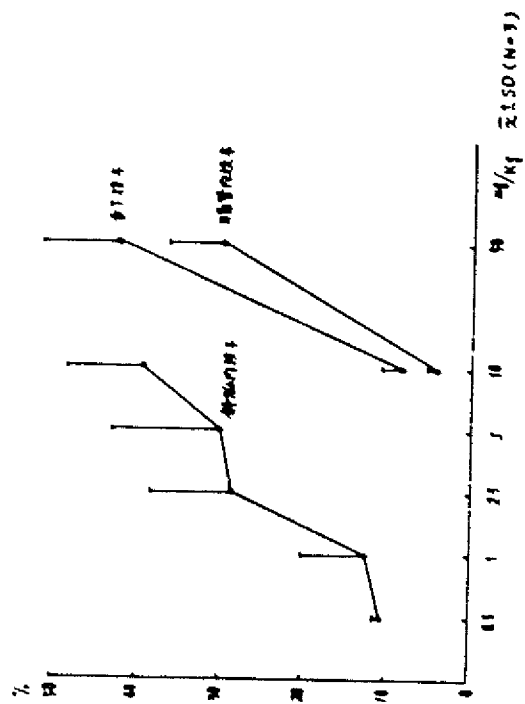
第1図は実験例2における本薬物を静脈内投与時の平均全身血圧の変化の時間的推移を示す図であり、第2図は実験例2における本薬物の舌下投与、第3図は実験例2における本薬物の腸管内投与時の平均全身血圧の変化を示す図であり、第4図は実験例2における本薬物、プロスタグランジン<sub>E1</sub>、ニトログリセリンおよびエフェデリンを静脈内投与時の全身血圧の変化を示す図であり、第5図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の血流量の変化を示す図であり、第6図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の大動脈血流量の変化を示す図であり、第7図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および

腸管内投与時の脳動脈血流量の変化を示す図であり、第8図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の腎血流量の変化を示す図であり、第9図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の大動脈血流量の変化を示す図であり、第10図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の心拍数の変化を示す図であり、第11図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および腸管内投与時の心臓出力の変化を示す図である。

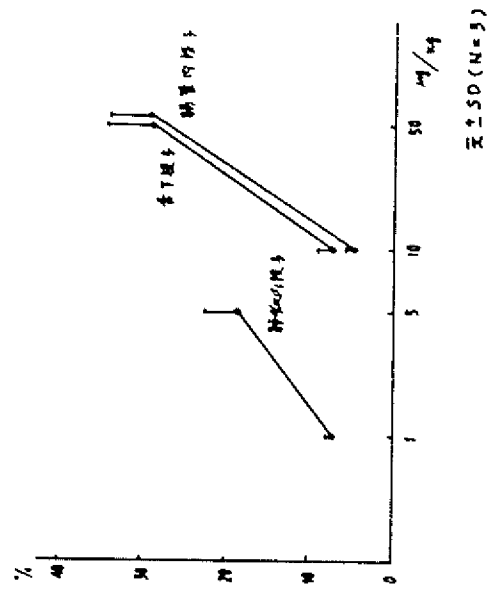
代 表 人 安 藤 道 孝



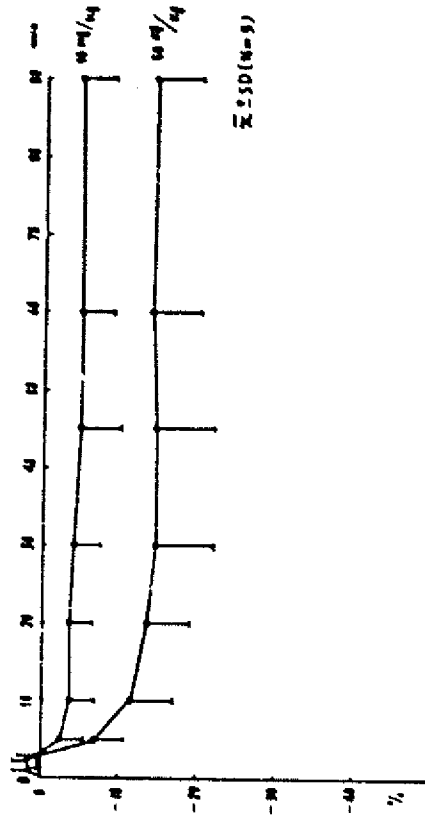
第5図



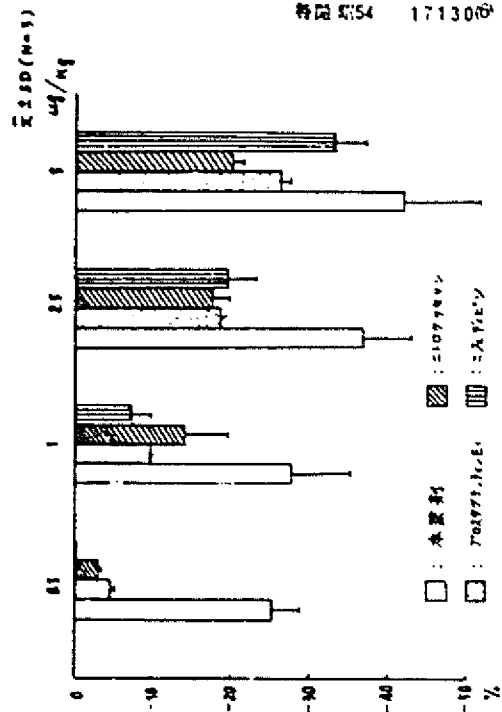
第6図



第3図



第4図



特刊 171307

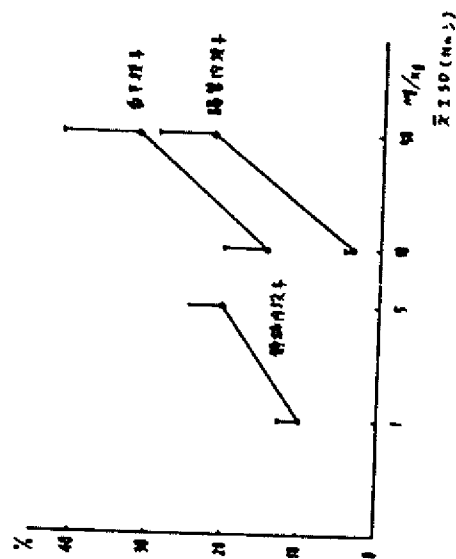


図 7

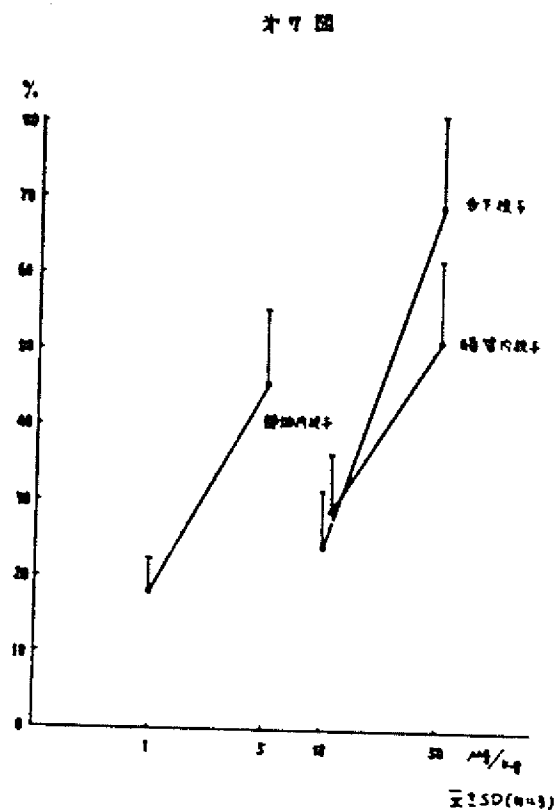


図 8

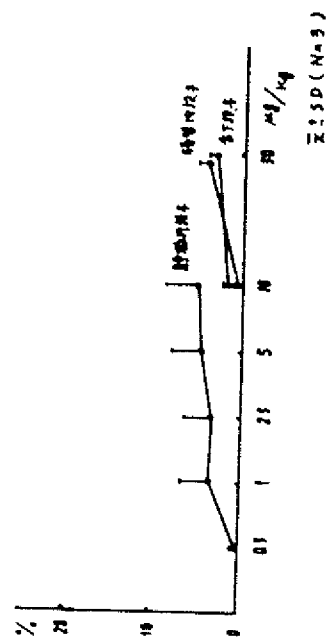


図 9

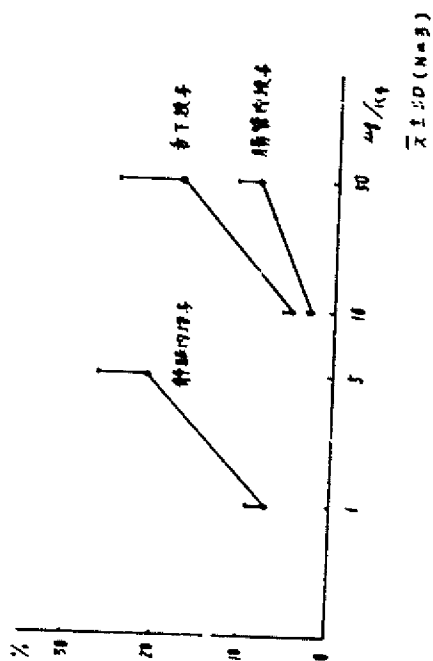


図 10

图 11

